

FRENCH REPUBLIC

NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY

11) Publication No. 2 518 879
Use only for reproduction orders

Paris

A1

APPLICATION FOR INVENTION PATENT

21) No. 81 24481

54) Estradiol-based medication for the treatment of the menopausal pathology

51) International classification (Int. Cl. A61K 9/10, 31/565

22) Date filed: December 30, 1981

33) 32) 31) Priority claimed:

41) Date application made available to the public B.O.P.I. – Lists No. 26 of 7-1-1983

71) Applicant: Jean Louis Abel Besins

72) Invention of: Jean Louis Abel Besins

73) Holder: Idem 71

74: Agent: Cabinet Michel Bruder
10, rue de la Pépinière 75008 Paris

This invention involves an estradiol-based medication for the treatment of the menopausal pathology, whether menopause is natural or artificial after surgery.

This medication is characterized in that the estradiol is presented in the form of a gel applied percutaneously.

Estrogen loss represented by natural or artificial menopause, and gonadotropic insufficiencies of pituitary origin constitute a certain threat for the body because of the effects generated by this loss at the level of the various receptors affected by the estrogens. In effect, estrogen insufficiency is felt not only at the level of the central nervous system where it is probably responsible for various neural-vegetative manifestations (hot flashes, etc.), but also at the level of the skeleton which results, 10 years after menopause, in an osteoporosis that causes vertebra injuries that are often incapacitating. In addition, we have seen that estrogens probably have a protective role for the female vascular system since they prevent, to a certain extent, the appearance of atheromatus complications, particularly coronary complications, which are more frequent after menopause. Finally, estrogens have a trophic action on the mucous membranes and the skin since, without them, we see not only mucous atrophies, which are particularly frequent in the vagina, but also atrophies of the skin and breasts which are disturbing on the esthetic level.

The result of these effects is that replacement estrogen therapy in women after menopause cannot be ignored. However, the oral administration of synthetic estrogens is not without side effects because of the hepatic effects that may be caused by a certain number of chemical bodies at the level of the hepatocyte. In particular, manifestations of clinical or infra-clinical cholestasis have been observed when such medications are taken.

In contrast, the percutaneous administration of an estradiol gel according to the invention, while it has remarkable effectiveness, permits the administration of natural estrogen without using parenteral administration, and also allows a spectacular decrease in undesirable side effects, both hepatic and uterine, which are difficult to avoid with parenteral and oral administration.

According to the invention, estradiol is applied in the form of a water/alcohol gel containing, as active principle, estradiol 17. A composition used well for the medication is the following:

Estradiol 17 β 0.06 g
Carbopol 934 1 g
Triethanolamine 1.35 g
95° ethyl alcohol 50 ml
Purified water q.s.p. 100 g

The estradiol gel is packaged in tubes, and the contents are applied, one or more times a day, on the abdominal skin.

The medication according to the invention was administered percutaneously to 53 patients for a period of one year to three years. These patients coated their abdominal skin themselves, three times a week, with an amount of estradiol gel that equaled about 3 ml of estradiol for each application. The treatment was performed continuously in the old menopause patients and was discontinuous (20 days/month) in the surgical menopause cases and the other estrogen loss cases, by adding a luteomimetic given orally 10 days a month in order to obtain regular hemorrhages.

The patients treated were divided as follows:

- 28 patients generally over the age of 50, showing symptoms consistent with natural menopause around the age of 48 to 52 years;
- on the other hand, 22 patients had signs of artificial menopause resulting from castration either associated or not associated with a total or partial hysterectomy at a generally young age, less than 30 years for most. The patients were seen either immediately after the surgery and thus displayed extremely intense signs of artificial menopause, or some time after the surgery.
- In both cases, percutaneous estrogen therapy was undertaken in order to correct an estrogen insufficiency consistent with an amenorrhea of high origin, either de Morsier syndrome or hypogonadotropic hypogonadism.

- Finally, there was one case of Turner syndrome, i.e. a primary amenorrhea of low origin through gonadic dysgenesis.

Twenty-six patients had received prior treatments: either estrogens administered in the delayed form and injectable, generally combined with progesterones and androgen, or in the form of synthetic estrogens administered orally.

The different parameters observed to judge the effectiveness of the percutaneous estrogen treatment were as follows:

Study of the effect of the medication on the neuro-vegetative disturbances of menopause. These include hot flashes, daytime or night sweats, acroparesthesia, or circulatory problems, headaches.

The trophic problems studied were atrophic vaginitis, atrophies of the skin, breast atrophy and facial hair.

We also studied the effect on osteo-articular symptoms which generally start in the vertebra and are related to an estrogen loss osteoporosis.

Finally, the effectiveness of the percutaneous estrogen therapy was judged on the basis of a certain number of clinical manifestations. These included an obesity that appeared during menopause and which had resisted prior treatment or which continued in the absence of treatment, various nervous problems, hypertension and the possible occurrence of genital bleeding during treatment, originating in the uterus.

Finally, a certain number of biological parameters were assessed in order to see if the estrogen therapy was really active at the systemic level:

Among these parameters, we studied the action of the estrogen therapy on the rate of total urinary gonadotropins (G.U.T.) which are normally high in artificial or natural menopause, the action of the estrogens on the hormonal vaginal smear, noting the appearance of signs of estrogen impregnation at this level.

Finally, in 12 patients, we studied the action of percutaneous estrogen therapy on the plasma rate of testosterone-binding protein (TaBC) using the Pearlman and Crepy method.

The result obtained are indicated below:

I - PRODUCT TOLERANCE

a) On the general level: during the administration of the estradiol gel, whatever the dosage used and the time during which the product was administered, we observed no side effects; in particular, the patients showed no sensation of nausea which might have suggested cholestic-type hepatic manifestations.

-On the weight level, we observed no weight gain in relation to taking the medication. To the contrary, hypocaloric diets in obese patients were effective.

-No varicose veins were manifested, no leg swelling, heaviness, etc. was recorded in the 53 patients being treated with estradiol gel. To the contrary, this therapy improved such symptoms in certain cases.

-Finally, no local or general male characteristics were encountered under the effect of the estrogen therapy. To the contrary, the therapy could be regressive, and could probably form a therapy for certain hypertrichosis localized on the face.

b) On the local level: the estradiol gel did not cause any local intolerance in the form of redness, or any skin changes. No local congestive phenomenon was recorded. Finally, no local pigment effect on the breasts, particularly the nipples, was recorded that was similar to that observed during certain percutaneous estrogen treatments using Diethylstilboestrol.

II-SYSTEMIC EFFECT

This effect could be assessed only using a biochemical parameter: the measurement of the affinity of specific plasma testosterone-protein binding. In effect, this index, developed in the United States

by Pearlman and Crepy, is an extremely precise way to evaluate the biological activity of the circulating estrogens. In effect, we know that among the proteins synthesized either by the liver or other areas, the β -globulin TaBG, which specifically binds the sexual steroids (estradiol and testosterone), is particularly sensitive to the action of the estrogens, and synthesis increases under the action of the estrogens. It appears that during pregnancy, the rate of testosterone-TaBG binding increases significantly, whereas after castration, it decreases. Thus, the rates noted during menopause are generally lower than those observed in a woman in a genital activity period; they approach the figures we see in a normal male. In this study, the rates before treatment of the menopausal women over 50 were on the average around 0.70, a figure close to the average figure for normal men. After treatment with the estradiol gel, the values observed were an average of 1.28.

Among the systemic effects, we could also consider the changes observed in the rate of total urinary gonadotropins (GUT) under the effect of the estrogens. We know, in fact, that estrogens administered in high doses have a negative retroactive effect on the gonadotropins FSH and LH, which is reflected in a drop in the GUTs when these are high, as is the case after natural or artificial menopause. It is curious to note that the administration of estradiol gel under the dosage and administration conditions that we observed, did not modify, in any case, the rate of these total urinary gonadotropins which were studied in 43 cases out of the 53 sets of data collected. These GUT were higher than 50 mouse-units in all cases observed, except in the three cases of amenorrhea that was hypothalmus-hypopituitary in origin. After treatment, the values remained high when they were already high before the treatment. In other words, percutaneous estrogen therapy did not modify the high rate of the GUT in any case. We must deduce that the estrogen concentration that we obtain with this treatment is not sufficient to lower the rate of total urinary gonadotropins. This is an additional way of proving that, despite the clinical and even biological

effects observed, the rate of the circulating estrogens is not sufficient to cause a sideration of the release of the gonadotropins such as we observe with estrogen taken in large doses, particularly during the administration of contraceptive estrogen-progesterone steroids.

III – LOCAL EFFECT

This is the effect on the endometrium, which was assessed both on the clinical level and on the biological level.

a)Clinical assessment: Under the effect of the estradiol gel administered percutaneously for a period that varied, depending on the women, from one to three years, we observed a 26% rate of involuntary genital hemorrhages, i.e. in the menopausal women over 50 who had had no cycles for at least 6 months. In all cases, the genital hemorrhages were very slight, did not require stopping the treatment, and did not, in any case, because of size, cause a loss of confidence in the treatment on the part of the patients. Such manifestations were generally observed during the first year of treatment and were no longer practically noted after that, because tolerance seems to be better from the point of view of the endometrium when the treatment is extended over one year and because, after that period of time, the estrogen doses used are generally minimal.

b)Assessment by vaginal smear: A study of the hormonal vaginal smears was done in 51 patients out of the 53 studied. Thus, this was a systematic study done before and after treatment with the estradiol gel. In all cases observed, the vaginal smears before treatment were atrophic, and we required this criterion in the choice of the patients studied so that we could judge better the effectiveness of the percutaneous estrogen therapy on the different parameters studied, particularly on this cytological parameter with a definite value. In all the women treated, i.e. in 100% of the cases, after 6 to 8 months of treatment, we saw a change in the vaginal smears, which showed average or normal estrogenic stimulation, demonstrating an estrogen impregnation that was very satisfactory at the level of the vagina, an estrogen receptor. This effectiveness on the vaginal cytology was accompanied in all cases by a very significant clinical improvement in any vaginal atrophy noted by a certain number of patients.

The therapeutic effects of the estradiol gel administered under the conditions described above were as follows:

a) Action of the percutaneous estrogen therapy on neuro-vegetative problems:

Under this heading, we distinguished hot flashes, sweats, acroparesthesia, circulatory problems and headaches.

It is very clear that the first two symptoms—hot flashes and sweats—were particularly significant in women with early menopause, particularly an artificial menopause after hysterectomy. It appears, in effect, that in assessing the effect of a therapy on hot flashes, a number of subjective factors can intervene and, in hot flashes from natural menopause after the age of 50, the loss of estrogen is not always implicated, as proven by studies done with simple placebos by various researchers. On the other hand, hot flashes that occur in women between 20 and 30 years, for a few weeks following a surgical procedure, have a much more indisputable clinical value. Therefore, in this experiment, we particularly studied the cases of artificial menopause, since we were able to collect 22 cases of hysterectomy. In these 22 cases, as in the 28 cases of natural menopause, the hot flashes which were very frequent ceased in 89% of the cases at the end of about 3 weeks of treatment and never returned, which constitutes formal proof of the action of the estrogen therapy on this type of neuro-vegetative symptom, since with other non-hormonal medications, particularly non-estrogen medications, improvement in hot flashes is seen in only 50 to 60% of the cases at maximum, and we know that, in at least 30% of the cases, there is a placebo effect. The effectiveness of the estrogen therapy on the sweats was similar to the effect on hot flashes, since we treated 41 patients with this symptom and, here again, we obtained a success rate of 86%.

-With respect to acroparesthesias, which are so frequent in menopausal women, particularly during early menopause, in the months or years following estrogen loss, we observed 34 improvements in 40 patients treated, which is a success rate of 85%. Here again, indisputably, the estradiol gel was probably effective through a systemic action, the nature of which is difficult to specify.

-With respect to circulatory problems, these were observed in 31 patients out of the 53 treated and they varied in nature. It is difficult to assess the effectiveness of the estrogen therapy with certainty, because most of the women showing symptoms had organic lesions in their vein system, particularly large varicose veins and, second, the taking of vascular tonics was often associated with taking percutaneous estradiol. Under these conditions, it is difficult to say whether the estradiol gel was effective by itself or whether it was more the result of the associated vascular tonic therapy. However, we noted that an 83% improvement was observed, which is not insignificant.

With respect to headaches, we observed this symptom in 21 patients. In the patients treated with percutaneous estrogen therapy according to the procedures previously described, we recorded an improvement in 15 patients, which is 71% of the cases, and without being forced to combine the estrogen medication with other pharmacological agents acting specifically on the headaches.

b) Action of the percutaneous estrogen therapy on post-menopausal osteo-articular pain:

As previously indicated, post-menopausal osteo-articular problems that may be caused by osteoporosis are generally noted only 5 to 6 years after the date of estrogen loss properly speaking. And, in order to be certain that such manifestations are linked to osteoporosis, it would be necessary to have specific biological reports, even bone biopsies. This type of study could not be done in the cases considered. Therefore, we limited our study to a subjective assessment of the symptoms presented by the patients and, in certain cases, before any treatment, the observation of osteoporotic symptoms at the vertebral level. Sixteen patients met this definition, and we obtained, at the end of only one year of

treatment in 13 patients, if not a total cessation of painful symptoms, at least an indisputable improvement. In other words, the percentage of success obtained with the treatment may be considered as close to 80% of the cases treated.

c) Action of the percutaneous estrogen therapy on post-menopausal trophic problems:

-Vaginal atrophy: 46 patients out of the 53 treated presented symptoms of clinical vaginal atrophy characterized primarily by painful intercourse, most often profound, discovered during the questioning. In all cases, speculum examination objectively found vaginal dryness with difficulty in inserting the speculum, particularly in older menopausal women. Finally, in a certain number of cases, the vaginal atrophy was a source of secondary infection characterized by vaginal discharge with altered neutrocytes and harmless germs. As we saw above, in all cases, these clinical vaginal atrophies were associated on the biological level with a cytological atrophy. The improvement obtained under the effect of the percutaneous estrogen therapy was spectacular on this symptom since, in all cases treated and after about 3 months of treatment, the symptoms of vaginal atrophy disappeared in 98% of the cases treated. This improvement was characterized on the clinical level by the appearance of a moist vagina, and vaginal smears showed normal or moderate estrogen stimulation, and by the disappearance, in the cases where it existed, of painful intercourse or purulent discharge which had often necessitated the addition of a local medication (antibiotic-based suppository, acid liquid soap).

Dry skin. In 45 patients, we noted dry skin, particularly in the patients in which menopause was relatively old and dated back one or two years, and for whom no prior therapy had been administered. This skin dryness was often noted by the patient herself, and was an aesthetic problem with a certain psychological effect. Here again, in 89% of the patients treated, this symptom disappeared, and patients noted after about 6 months of treatment a decrease, if not the disappearance, of the dry skin, the trophicity of which gradually returned to normal, i.e. had all the characteristics observed before the appearance of the natural or artificial menopause.

Mammary atrophy. We know that the trophicity of the mammary gland is closely dependent on estrogen, since estrogens cause not only the proliferation of the lactiferous system in the mammary gland properly speaking, but also cause a proliferation of the conjunctive and adipose elements that contribute to the formation of the inter-lobular pallial tissue. Thus, it is normal after menopause, as soon as the systemic estrogenic impregnation ceases, for mammary atrophy to show up in the breast, caused in large part by the progressive disappearance of the support pallial tissue. This symptom was noted in 25 patients out of the 53 that we treated. Under the effect of the percutaneous estrogen therapy, as in the previous cases, we saw a clear improvement in mammary trophicity in 24 patients, i.e. in 96% of those treated. Thus, this was a very significant improvement.

Hyperpilosity: It was only in two menopause cases that we saw a hyperpilosity that was generally related to an androgen-based treatment used at the beginning of menopause in order to reduce the neuro-vegetative problems presented by the patients. Under the effect of percutaneous estrogen therapy, we saw, if not a total sedation of this hyperpilosity, at least an improvement after one year, with the disappearance of the thick hair which gradually became silky. This effect of percutaneous estrogen therapy on the hair system is also well known, and could be beneficially used in other cases of hyperpilosity, independent of menopause. However, we have to know that we cannot envision a percutaneous estrogen therapy outside menopause without a luteomimetic supplement; otherwise there is a risk of intercurrent bleeding related to hyperplasia of the endometrium.

d) Action of the percutaneous estrogen therapy on the amenorrhea of young women related to estrogen loss

If, as we have seen above, intercurrent bleeding was noted in women over 50 undergoing

percutaneous estrogen therapy intermittently, on the other hand, we used the possibly hyperplastic effect on the endometrium of estrogens administered through the skin in young women with a uterus in place, for whom we wanted to obtain regular uterine bleeding. This was the case in 5 patients, aged between 25 and 30, four of whom presented amenorrhea either related to a hypogonadotropic hypogonadism, or related to a gonad dysgenesis. In these cases, given the young age of the patients, it seemed useful to obtain regular cycles with periods occurring every 28 days. To do this, in addition to the percutaneous estradiol according to the procedures already described, 10 days per month, we administered 10 mg per day of retroprogesterone in the form of Duphaston. With this treatment, we were able to obtain periods about every 28-32 days fairly regularly. Outside these bleedings, no intercurrent hemorrhaging was noted in the patients treated.

Thus, it appears that the administration of estradiol percutaneously is an effective method of hormone administration at the level of the various organs affected by estrogens. Because of the low quantity of estrogens placed in circulation, we did not observe any secondary incidents, hepatic incidents in particular, in the patients treated. This form of estrogen therapy is perfectly accepted by the patients, easy to administer, and acts on all symptoms due to estrogen loss.

The medication proved effective in more than 80% of the cases of hot flashes, sweats, post-menopausal skin and membrane atrophy problems, particularly in the form of atrophic vaginitis. Likewise, it proved effective in nearly 85% of the cases where there were acroparesthesias. In these cases, the clinical improvement was felt at the end of about three weeks to a month.

In women presenting osteo-articular problems probably related to osteoporosis from estrogen loss, a clinical improvement was recorded in nearly 80% of the cases treated after about one year of treatment.

Treatment with estradiol gel was undertaken for a period of one to three years in order to judge the long-term effectiveness of this medication. Biological parameters were studied which allowed us to authenticate objectively the systemic nature of the estrogen impregnation generated by the administration of estradiol gel. These parameters consisted primarily of the study of the transformation of atrophic vaginal smears into smears with normal or moderate estrogen stimulation, and the study of the increase, under the effect of the percutaneous estrogen therapy, in the concentration in the specific protein that carries testosterone in plasma – the Pearlman and Crepy index.

Overall, replacement estrogen therapy, as performed by the percutaneous administration of estradiol gel, is remarkably effective. It undeniably provides a particularly original therapy for the pathology of menopause. Percutaneous administration allows for the first time:

- the administration of natural estrogen, estradiol, without having to use parenteral administration;
- a spectacular decrease in undesirable hepatic and uterine side effects which are difficult to avoid using oral or parenteral administration.

CLAIMS

1. An estradiol-based medication for the treatment of the pathology of menopause, characterized in that it is in the form of gel applied percutaneously.
2. Medication according to claim 1, characterized in that it consists of a water/alcohol gel.
3. Medication according to claim 2, characterized in that it has the following composition:

Estradiol 17 β 0.06 g
Carbopol 934 1 g
Triethanolamine 1.35 g
95° ethyl alcohol 50 ml
Purified water q.s.p. 100 g

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 518 879

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) N° 81 24481

(54) Médicament à base d'œstradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 9/10, 31/565.

(22) Date de dépôt..... 30 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 1-7-1983.

(71) Déposant : BESINS Jean Louis Abel.

(72) Invention de : Jean Louis Abel Besins.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention concerne un médicament à base d'oestradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique, que la ménopause soit naturelle ou artificielle après castration chirurgicale.

5 Ce médicament est caractérisé en ce que l'oestradiol se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.

La privation oestrogénique que représentent la ménopause naturelle ou artificielle d'une part, les insuffisances gonadotropes d'origine hypophysaire d'autre part, constitue une menace certaine
10 pour l'organisme du fait du retentissement engendré par cette privation au niveau des différents récepteurs intéressés par les oestrogènes. En effet, la carence oestrogénique est ressentie non seulement au niveau du système nerveux central où elle est responsable vraisemblablement de diverses manifestations neurovégétatives (bouffées de chaleur, etc...) mais encore au niveau de la matrice osseuse
15 entraînant, 10 ans après son installation, une ostéoporose de castration source de douleurs vertébrales souvent invalidantes. En outre, on s'est aperçu que les oestrogènes avaient vraisemblablement un rôle protecteur sur le système vasculaire de la femme puisqu'ils empêchent
20 dans une certaine mesure l'apparition de complications athéromateuses en particulier coronariennes qui sont plus fréquentes après la ménopause. Enfin, les oestrogènes ont une action trophique sur les muqueuses et la peau, puisqu'en leur absence, on voit apparaître non seulement des atrophies muqueuses particulièrement fréquentes au niveau du vagin, mais aussi des atrophies de la peau et des seins gênantes sur le plan esthétique.

Il résulte de ces notions que la thérapeutique oestrogénique substitutive des femmes après la ménopause ne peut être ignorée. Toutefois, l'administration d'oestrogènes de synthèse par
30 voie orale n'est pas dénuée d'effets secondaires du fait des incidences hépatiques que peuvent entraîner un certain nombre de corps chimiques au niveau de l'hépatocyte. En particulier des manifestations de cholestase cliniques ou infra-cliniques ont pu être notées lors de la prise de telles médications.

Au contraire l'administration percutanée d'un gel
35 d'oestradiol suivant l'invention, tout en ayant une efficacité remarquable, permet l'administration de l'oestrogène naturel sans avoir recours à la voie parentérale et par ailleurs la diminution spectaculaire des effets secondaires indésirables, hépatiques et utérins,

difficiles à éviter par les voies parentérales et orales.

Suivant l'invention l'oestradiol est appliqué sous la forme d'un gel hydroalcoolique contenant, en tant que principe actif, de l'oestradiol 17. Une composition avantageusement utilisée pour

5 les médicaments est la suivante:

Oestradiol 17 β	0,06 g
Carbopol 934	1 g
Triéthanolamine	1,35 g
Alcool éthylique 95°	50 ml
10 Eau purifiée q.s.p.	100 g

Le gel d'oestradiol est conditionné dans des tubes dont le contenu est appliqué, en une ou plusieurs fois par jour, sur la peau abdominale.

15 Le médicament suivant l'invention a été administré par voie percutanée à 53 patientes, pendant une durée d'un an à trois ans. Ces patientes se sont enduites elles-même la peau abdominale, trois fois par semaine, d'une quantité de gel d'oestradiol correspondant pour chaque application à environ 3 ml d'oestradiol.

20 Le traitement était entrepris de façon continue dans les ménopauses anciennes et discontinuée (20 jours par mois) dans les ménopauses par castration et les autres privations oestrogéniques en adjoignant 10 jours par mois un lutéomimétique par voie orale, de façon à obtenir des hémorragies de privation régulières.

Les malades traitées se répartissaient de façon suivante :

25 - 28 patientes dont l'âge était généralement supérieur à 50 ans présentaient des symptômes en rapport avec une ménopause naturelle survenue vers l'âge de 48 à 52 ans environ.

30 - 22 patientes, par contre, présentaient des signes de ménopause artificielle résultant d'une castration associée ou non à une hystérectomie totale ou subtotale survenue à un âge généralement jeune, inférieur à 30 ans pour la plupart. Les malades ont été vues soit immédiatement après la castration et présentaient donc des signes de ménopause artificielle extrêmement intenses, soit à distance de cette castration.

35 - Dans deux cas, l'oestrogénothérapie percutanée a été entreprise dans le but de corriger une insuffisance oestrogénique en rapport avec une aménorrhée d'origine haute, soit

syndrome de De Morsier, soit hypogonadisme hypogonadotrophique.

- Enfin, dans un cas, il s'agissait d'un syndrome de Turner c'est-à-dire une aménorrhée primaire d'origine basse par dysgénésie gonadique.

Vingt-six patientes avaient reçu des traitements antérieurs faits soit d'oestrogènes administrés sous forme retard et injectable et associés généralement à des progestatifs et à des androgènes, soit d'oestrogènes de synthèse administrés par voie orale.

Les différents paramètres qui ont été observés pour juger de l'efficacité du traitement oestrogénique percutané ont été les suivants :

Etude de l'effet du médicament sur les troubles neuro-végétatifs de la ménopause. Ces derniers peuvent se décomposer en bouffées de chaleur, diurnes ou nocturnes, en sueurs, en acroparesthésies, troubles circulatoires et en céphalées.

Les troubles trophiques étudiés se décomposent en vaginites atrophiques, atrophies de la peau, atrophie mammaire et pilosité.

On a également étudié l'effet sur les symptômes ostéo-articulaires qui ont généralement un point de départ vertébral et sont liées à une ostéoporose de privation oestrogénique.

Enfin, l'efficacité de l'oestrogénothérapie percutanée a été jugée sur un certain nombre de manifestations cliniques diverses. Parmi celles-ci on peut noter une obésité apparue au cours de la ménopause et qui avait résisté à un traitement antérieur ou qui s'était perpétuée en l'absence de traitement, des troubles nerveux divers, l'hypertension artérielle et en outre la survenue éventuelle d'hémorragies génitales en cours de traitement, d'origine utérine.

Enfin, un certain nombre de paramètres biologiques ont été appréciés afin de voir si l'oestrogénothérapie était vraiment active au niveau systémique :

Parmi ces paramètres, on a étudié l'action de l'oestrogénothérapie sur les taux de gonadotrophines urinaires totales (G.U.T) qui sont normalement élevés dans les ménopauses artificielles ou naturelles, l'action des oestrogènes sur les frottis vaginaux hormo-

naux en notant l'apparition de signes d'imprégnation oestrogénique à ce niveau.

Enfin, on a étudié chez 12 malades l'action de l'oestrogénothérapie percutanée sur le taux plasmatique de protéine liant spécifiquement la testostérone (TeBG) selon la méthode de PEARIMAN et CREPY.

Les résultats obtenus sont indiqués ci-dessous :

I - TOLERANCE DU PRODUIT

a) Sur le plan général : on n'a constaté, au cours de l'administration du gel d'oestradiol, quelle que soit la posologie utilisée et le temps pendant lequel le produit a été administré, aucun effet secondaire, en particulier, les malades n'ont manifesté aucune sensation nauséuse qui aurait pu faire évoquer des manifestations hépatiques de type cholestatique.

- Sur le plan pondéral, on n'a noté aucune prise de poids en rapport avec la prise du médicament. Bien au contraire, des régimes hypocaloriques chez des obèses ont pu être efficaces.

- Aucune manifestation à type de varices, de gonflement des jambes, lourdeur, etc... n'a été enregistrée chez les 53 malades soumises au traitement par le gel d'oestradiol. Bien au contraire, cette thérapeutique a pu permettre dans certains cas l'obtention d'une amélioration de tels symptômes.

- Enfin, aucune manifestation virilisante locale ou générale n'a été rencontrée sous l'effet de l'oestrogénothérapie. Bien au contraire, celle-ci a pu être régressive et peut même constituer vraisemblablement une thérapeutique de certaines hypertrichoses réduites à la face.

b) Sur le plan local : le gel d'oestradiol n'a été cause d'aucun effet d'intolérance locale sous forme de rougeur, de modifications cutanées quelconques. Aucun phénomène congestif local n'a été enregistré. Enfin, aucun effet pigmentaire local au niveau des seins, en particulier des mamelons, n'a été enregistré comme cela a été observé au cours de certains traitements oestrogéniques percutanés utilisant en particulier du Diethylstilboestrol.

II - EFFET SYSTEMIQUE

Cet effet n'a pu être apprécié qu'à partir d'un paramètre biochimique : le dosage de l'affinité de liaison testostérone-protéine spécifique de liaison plasmatique. En effet, cet index

imaginé aux Etats-Unis par PEARLMAN et CREPY constitue une façon extrêmement précise d'apprécier l'activité biologique des oestrogènes circulants. En effet, on sait que parmi les protéines synthétisées soit par le foie, soit par d'autres territoires, la β -globuline TeBG qui lie spécifiquement les stéroïdes sexuels (oestradiol et 5 testostérone) est particulièrement sensible à l'action des oestrogènes et voit sa synthèse augmenter sous l'action de ceux-ci. Il apparaît qu'au cours de la grossesse, le taux de liaison testostérone-TeBG augmente considérablement alors qu'au contraire, après castration, il diminue. Ainsi, les taux notés au cours de la ménopause sont 10 généralement inférieures à ceux observés chez la femme en période d'activité génitale; ils se rapprochent des chiffres que l'on observe chez un homme normal. Dans cette étude, les taux avant traitement des femmes ménopausées au-delà de 50 ans étaient en effet en moyenne autour de 0,70, chiffre qui avoisine le chiffre moyen des hommes nor- 15 maux. Après traitement par le gel d'oestradiol, les valeurs observées furent en moyenne de 1,28.

- Parmi les effets systémiques, on pourrait aussi considérer les modifications éventuellement observées du taux des 20 gonadotrophines urinaires totales (GUT) sous l'effet des oestrogènes. On sait en effet que les oestrogènes administrés à fortes doses ont un effet de rétro-action négatif sur les gonadotrophines FSH et LH qui se traduit par une baisse des GUT lorsque celles-ci sont élevées comme c'est le cas après la ménopause naturelle ou artificielle. Il est curieux de constater que l'administration de gel d'oestradiol 25 dans les conditions de posologie et d'administration que l'on a observées, n'a modifié en aucun cas le taux de ces gonadotrophines urinaires totales qui ont été étudiées dans 43 cas sur les 53 observations recueillies. Ces GUT étaient supérieures à 50 unités-souris dans tous les cas observés, sauf dans les trois cas d'aménorrhée d'origine 30 hypothalamo-hypophysaire. Après traitement, les valeurs sont demeurées élevées lorsqu'elles l'étaient déjà avant le traitement. En d'autres termes, l'oestrogénothérapie percutanée n'a modifié en aucun cas le taux élevé des GUT. Il faut en déduire que la concentration oestrogénique que l'on obtient grâce à ce traitement n'est pas suffi- 35 sante pour abaisser le taux des gonadotrophines urinaires totales. C'est une façon supplémentaire de prouver qu'en dépit des effets cli-

5 niques et même biologiques observés , le taux des oestrogènes circulants n'est pas suffisant pour entraîner une sidération de la libération des gonadotrophines telle qu'on l'observe avec la prise d'oestrogènes à doses importantes, en particulier au cours de l'administration de stéroïdes oestroprogestatifs à visée anti-conceptionnelle.

III - EFFET LOCAL

Il s'agit là de l'effet sur l'endomètre qui a été apprécié à la fois sur le plan clinique et sur le plan biologique.

10 a) Appréciation clinique : Sous l'effet du gel d'oestradiol administré par voie percutanée pendant une durée qui variait selon les femmes de un à trois ans, on a observé 26 % d'hémorragies génitales involontaires c'est-à-dire chez les femmes ménopausées au-delà de 50 ans et qui n'avaient plus de règles depuis au moins 6 mois. Dans tous les cas ces hémorragies génitales ont été de faible
15 importance, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement et n'ont entraîné en aucun cas du fait de leur abondance, une perte de confiance dans le traitement de la part des patientes. De telles manifestations ont été généralement observées pendant la première année de traitement et n'ont pratiquement plus été remarquées par la suite du fait d'une
20 part que la tolérance semble meilleure du point de vue endométrial dès que l'on prolonge le traitement au-delà d'un an, et que d'autre part, au-delà de ce délai, les doses d'oestrogènes utilisées sont généralement minimales.

b) Appréciation par frottis vaginaux : L'étude des
25 frottis vaginaux hormonaux a été effectuée chez 51 patientes sur les 53 étudiées. Il s'agissait donc là d'une étude systématique faite avant et après traitement par le gel d'oestradiol. Dans tous les cas observés, les frottis vaginaux avant traitement étaient atrophiques et on a exigé ce critère dans le choix des patientes étudiées de
30 façon à mieux juger de l'efficacité de l'oestrogénothérapie percutanée sur les différents paramètres étudiés et en particulier sur ce paramètre cytologique dont la valeur est certaine. Chez toutes les femmes traitées, c'est-à-dire dans 100 % des cas, on a observé au bout de 6 à 8 mois de traitement, une modification des frottis vaginaux
35 qui sont devenus de stimulation oestrogénique moyenne ou normale témoignant donc d'une imprégnation oestrogénique tout à fait satisfaisante au niveau de ce récepteur oestrogénique qu'est le vagin. Cette efficacité sur la cytologie vaginale s'est assortie dans tous les

cas d'une amélioration clinique très notable de l'atrophie vaginale éventuellement notée par un certain nombre de patientes.

Les effets thérapeutiques du gel d'oestradiol administré dans les conditions précitées ont été les suivants :

5 a) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les troubles neuro-végétatifs :

Sous cette rubrique, on a distingué les bouffées de chaleur, les sueurs, les acroparesthésies, les troubles circulatoires et les céphalées.

- 10 - Il est bien évident que les deux premiers symptômes :
bouffées de chaleur et sueurs étaient particulièrement importants, chez les femmes ayant une ménopause précoce, en particulier une ménopause artificielle après castration. Il semble en effet que dans l'appréciation de l'effet d'une thérapeutique sur les bouffées de
- 15 chaleur, de nombreux facteurs subjectifs peuvent intervenir et dans les bouffées de chaleur de la ménopause naturelle après 50 ans, la privation oestrogénique n'est pas toujours en cause, ainsi que le prouvent des études faites avec de simples placébos par différents expérimentateurs. Par contre, les bouffées de chaleur qui surviennent
- 20 chez la femme entre 20 et 30 ans, dans les quelques semaines qui suivent une castration chirurgicale, ont une valeur clinique beaucoup plus indiscutable. Aussi dans cette expérimentation, on a particulièrement étudié les cas de ménopause artificielle puisqu'on a pu recueillir 22 observations de castration. Dans ces 22 cas, comme dans
- 25 les 28 cas de ménopause naturelle, les bouffées de chaleur qui étaient très importantes ont cessé dans 89 % des cas au bout de 3 semaines environ d'administration de traitement pour ne jamais réapparaître par la suite, ce qui constitue une preuve formelle de l'action de l'oestrogénothérapie sur ce type de symptôme neuro-végétatif, puis-
- 30 qu'avec d'autres médications non hormonales, et en particulier non-oestrogéniques, l'amélioration des bouffées de chaleur n'est observée que dans une proportion de 50 à 60 % des cas au maximum et on sait que là intervient dans au moins 30 % des cas, un effet placebo. L'efficacité de l'oestrogénothérapie sur les sueurs a été parallèle
- 35 à celle des bouffées de chaleur, puisqu'on a traité 41 malades présentant ce symptôme et que là encore, nous avons obtenu 86 % de succès.

- En ce qui concerne les acroparesthésies si fréquentes chez les femmes ménopausées et en particulier au cours des ménopauses précoces, dans les mois ou les années qui suivent la privation oestrogénique, on a observé 34 améliorations chez 40 patientes traitées, soit 85 % de succès. Là encore, incontestablement le gel d'oestradiol a été efficace vraisemblablement par une action systémique dont la nature est difficile à préciser.

- En ce qui concerne les troubles circulatoires, ceux-ci ont été observés chez 31 patientes sur les 53 traitées et ils étaient de nature variable. Il est difficile d'apprécier avec certitude l'efficacité de l'oestrogénothérapie car la plupart des femmes présentant ces symptômes avaient soit des lésions organiques au niveau de leur système veineux en particulier de grosses varices, et d'autre part, la prise de toniques vasculaires était souvent associée à celle d'oestradiol percutané. Dans ces conditions, il est difficile de dire si le gel d'oestradiol a été efficace par lui-même ou si ce n'est pas plutôt le fait de la thérapeutique tonique vasculaire associée. Quoiqu'il en soit, on retiendra que 83 % d'améliorations ont été observées, ce qui n'est pas négligeable.

- En ce qui concerne les céphalées, on a observé ce symptôme chez 21 malades. Chez les malades traitées par l'oestrogénothérapie percutanée selon les modalités précédemment décrites, on a enregistré une amélioration chez 15 malades soit dans 71 % des cas, et ceci sans qu'il soit obligé d'associer à la médication oestrogénique d'autres agents pharmacologiques agissant spécifiquement sur les céphalées.

b) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les douleurs ostéo-articulaires post-ménopausiques :

Comme on l'a déjà indiqué précédemment, les douleurs ostéo-articulaires post-ménopausiques pouvant relever d'une ostéoporose ne sont généralement notées qu'au-delà de 5 à 6 ans de la date de la privation oestrogénique proprement dite. Pour être sûr d'autre part que de telles manifestations soient liées à une ostéoporose, il faudrait disposer de bilans biologiques précis voire même de biopsies osseuses. Cette étude n'a pu être pratiquée dans les cas considérés. Aussi, s'est-on contenté d'une appréciation subjective des symptômes que présentaient les malades et dans certains cas, avant tout traitement, de la constatation de manifestations ostéoporotiques au niveau

vertébral. Seize malades répondaient à cette définition et on a obtenu au bout d'un an seulement de traitement chez 13 malades, sinon une cessation totale des symptômes douloureux, du moins une amélioration indiscutable. En d'autres termes, le pourcentage de succès obtenus grâce au traitement peut être considéré comme avoisinant 80 % des cas traités.

c) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les troubles trophiques post-ménopausiques :

- Atrophie vaginale : 46 patientes sur les 53 traitées présentaient des symptômes d'atrophie vaginale clinique caractérisée essentiellement par une dyspareunie découverte par l'interrogatoire, dyspareunie profonde le plus souvent. Dans tous les cas d'autre part, l'examen au speculum objectivait une sécheresse du vagin avec une difficulté en particulier dans les ménopauses anciennes à introduire celui-ci. Enfin, dans un certain nombre de cas, l'atrophie vaginale était source de surinfection caractérisée par des leucorrhées avec polynucléaires altérés et germes banaux. Comme nous l'avons vu plus haut, dans tous les cas, ces atrophies vaginales cliniques étaient associées sur le plan biologique à une atrophie cyto-
logique. L'amélioration obtenue sous l'effet de l'oestrogénothérapie percutanée est spectaculaire sur ce symptôme puisque dans tous les cas traités et environ au bout de 3 mois de traitement, les symptômes d'atrophie vaginale ont disparu dans 98 % des cas traités. Cette amélioration s'est caractérisée sur le plan clinique par l'apparition d'un vagin humide, de frottis vaginaux montrant une stimulation oestrogénique normale ou modérée et par la disparition dans les cas où elle existait d'une dyspareunie ou d'une leucorrhée purulente qui bien entendu avait souvent aussi nécessité l'adjonction d'une médication locale (ovules à base d'antibiotiques, savon liquide acide).

- Sécheresse de la peau. Chez 45 malades, on a noté une sécheresse de la peau, en particulier chez les patientes chez lesquelles la ménopause était relativement ancienne et remontait environ à un ou deux ans et pour lesquelles aucune thérapeutique préalable n'avait été administrée. Cette sécheresse de la peau était souvent notée par la malade elle-même et constituait un préjudice esthétique à retentissement psychologique certain. Là encore, chez 89 % des malades traitées ce symptôme a disparu, les malades ont pu noter au bout de 6 mois environ de traitement, une diminution sinon

une disparition de la sécheresse de la peau dont la trophicité redevenait peu à peu normale, c'est-à-dire avait tous les caractères notés avant l'apparition de la ménopause naturelle ou artificielle.

- Atrophie mammaire. On sait que la tro-
- 5 phicité de la glande mammaire est sous étroite dépendance oestrogénique puisque les oestrogènes provoquent non seulement la prolifération du système galactophorique propre à la glande mammaire proprement dite, mais aussi provoquent une prolifération des éléments conjonctifs et adipeux qui concourent à la formation du tissu palléal
- 10 inter-lobulaire. Il est donc normal qu'après la ménopause, dès que cesse l'imprégnation oestrogénique systémique, puisse se manifester au niveau du sein une atrophie mammaire dont est responsable en grande partie la disparition progressive du tissu palléal de soutien. Ce symptôme a été noté chez 25 malades sur les 53 que l'on a traités.
- 15 Sous l'effet de l'oestrogénothérapie percutanée comme dans les cas précédents, on a pu noter une nette amélioration de la trophicité mammaire chez 24 patientes c'est-à-dire dans 96 % des cas traités. Il s'agit donc là d'une amélioration très notable.

- Hyperpilosité : Ce n'est que dans deux
- 20 cas de ménopause que l'on a noté une hyperpilosité qui était généralement ^{en fait} en relation avec un traitement à base d'androgènes pratiqué au début de la ménopause dans le but de faire régresser les troubles neuro-végétatifs présentés par les patientes. Sous l'effet de l'oestrogénothérapie percutanée, sinon une sédation totale de cette hyper-
- 25 pilosité du moins son amélioration au bout d'un an, a pu être notée avec disparition du poil dru qui a fait place progressivement à un poil soyeux sous forme de vellus. Cet effet de l'oestrogénothérapie percutanée sur le système pileux est d'ailleurs bien connu et pourrait être mis à profit dans d'autres cas d'hyperpilosité indépendamment
- 30 de la ménopause. Toutefois, il faut savoir qu'on ne peut envisager une thérapeutique oestrogénique percutanée en dehors de la ménopause sans supplémentation lutéomimétique sous peine de voir apparaître des saignements intercurrents en rapport avec une hyperplasie de l'endomètre.

- d) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les
- 35 aménorrhées des femmes jeunes en rapport avec une privation oestrogénique.

Si comme on l'a vu plus haut des saignements inter-

currents ont pu être notés chez des femmes au-delà de 50 ans, soumises à une oestrogénothérapie percutanée de façon intermittente, on a mis au contraire à profit l'effet éventuellement hyperplasique sur l'endomètre des oestrogènes administrés par la peau chez les femmes
5 jeunes présentant un utérus en place et chez lesquelles on désirait obtenir des saignements utérins réguliers. Ce fut le cas chez 5 malades dont l'âge s'échelonnait entre 25 et 30 ans dont 4 présentaient une aménorrhée soit en rapport avec un hypogonadisme hypogonadotrophique, soit en rapport avec une dysgénésie gonadique. Dans ces cas,
10 compte tenu de l'âge jeune des patientes, il a semblé utile d'obtenir des cycles réguliers avec des règles survenant tous les 28 jours. Pour ce faire, on a administré en plus de l'oestradiol percutané selon les modalités précédemment décrites, 10 jours par mois, 10mg par jour de rétroprogestérone sous forme de Duphaston. Avec un tel
15 traitement, on a pu obtenir assez régulièrement des règles tous les 28 - 32 jours environ. En dehors de ces saignements, aucune hémorragie intercurrente n'a été notée chez les malades ainsi traitées.

Ainsi il apparaît que l'administration d'oestradiol par voie percutanée constitue un mode d'administration hormonale
20 efficace au niveau des différents territoires intéressés par les oestrogènes. Du fait de la faible quantité d'oestrogènes ainsi mis en circulation, on n'a pas eu l'occasion d'observer chez les malades traitées, d'incidents secondaires en particulier hépatiques. Cette forme d'oestrogénothérapie est parfaitement acceptée par les patientes,
25 facile d'administration et réagissant sur tous les symptômes propres à la privation oestrogénique.

Le médicament s'est montré efficace dans plus de 80% des cas de bouffées de chaleur, de sueurs, de troubles trophiques cutanéomuqueux post-ménopausiques, en particulier sous forme de
30 vaginite atrophique. De même, il s'est révélé efficace dans près de 85% des cas où il existait des acroparesthésies. Dans ces cas, l'amélioration clinique a été ressentie au bout de trois semaines, un mois environ.

Chez les femmes présentant des douleurs ostéo-articulaires en rapport vraisemblablement avec une ostéoporose de privation oestrogénique une amélioration clinique a été enregistrée dans
35 près de 80 % des cas traités au bout d'un an de traitement environ.

Le traitement par le gel d'oestradiol a été entrepris pendant une durée d'un à trois ans pour juger de l'efficacité à long terme de ce médicament. Des paramètres biologiques ont été étudiés qui ont permis d'authentifier de façon objective le caractère systémique de l'imprégnation oestrogénique engendrée par l'administration de gel d'oestradiol. Ces paramètres ont consisté essentiellement en l'étude de la transformation des frottis vaginaux atrophiques en frottis de stimulation oestrogénique normale ou moyenne, et l'étude de l'augmentation sous l'effet de l'estrogénothérapie percutanée de la concentration en protéine spécifique porteuse dans le plasma de la testostérone - indice de PEARLMAN et CREPY.-

Au total, l'oestrogénothérapie substitutive, telle que la réalise l'administration percutanée de gel d'oestradiol est d'une efficacité remarquable. Elle réalise incontestablement une thérapeutique de la pathologie de la ménopause particulièrement originale : la voie percutanée permet pour la première fois :

- l'administration de l'estrogène naturel, l'oestradiol, sans avoir à recourir à la voie parentérale,
- la diminution spectaculaire des effets secondaires indésirables, hépatiques et utérins, difficiles à éviter par les voies parentérale et orale.

REVENDICATIONS

1. Médicament à base d'oestradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.
- 5 2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un gel hydroalcoolique.
3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il a la composition suivante :

10	Oestradiol 17 β	0,06 g
	Carbopol 934	1 g
	Triéthanolamine	1,35 g
	Alcool éthylique 95°	50 ml
	Eau purifiée q.s.p.	100 g